

Open Acces



Comitè d'Al·lèrgia a Fàrmacs (CAF), Societat Catalana d'Al·lèrgia (SCAIC)

Adreça per a correspondència:
R. Leonart Bellfill

Adreça electrònica:
rleonart@gmail.com

DESMUNTANT MITES: UN TEST DE TRANSFORMACIÓ LIMFOCITÀRIA (TTL) POSITIU DIAGNOSTICA UNA AL·LÈRGIA A FÀRMACS

Maria Rueda, Teresa Dordal, Blanca Andrés, Victoria Cardona, Carolina Elduque, Diana Garnica, Johana Gil-Serrano, Olga Estesó, Nora Hernández, Jaume Martí, Paula Ribó i Ramon Lleonart

RESUM

En l'estudi d'al·lèrgia a fàrmacs, les proves *in vitro* poden recolzar el diagnòstic clínic, però la seva sensibilitat és en general inferior a la de les proves *in vivo*. A més, la tècnica a utilitzar depèn del tipus de reacció i del fàrmac implicat, i la seva indicació, realització i interpretació requereixen expertesa.

Durant anys, l'ús indiscriminat del Test de Transformació Limfocitària (TTL) com a única eina de diagnòstic per a les reaccions al·lèrgiques a medicaments, independentment del tipus de reacció i del fàrmac implicat, ha fet que molts pacients arrossequin erròniament l'etiqueta d'al·lèrgia medicamentosa.

RESUMEN

En el estudio de la alergia a fármacos, las pruebas *in vitro* pueden apoyar el diagnóstico clínico, pero su sensibilidad es en general inferior a la de las pruebas *in vivo*. Además, la técnica a utilizar depende del tipo de reacción y del fármaco implicado, y su indicación, realización e interpretación requieren experiencia.

Durante años, el uso indiscriminado del Test de Transformación Linfocitaria (TTL) como única herramienta de diagnóstico para las reacciones alérgicas a medicamentos, independientemente del tipo de reacción y del fármaco implicado, ha hecho que muchos pacientes arrastren erróneamente una etiqueta de alergia medicamentosa.

ABSTRACT

In the study of drug allergy, *in vitro* tests can support the clinical diagnosis, but their sensitivity is generally lower than that of *in vivo* tests. Furthermore, the technique to be used depends on the type of reaction and the drug involved, and its indication, performance and interpretation require experience.

For many years, the indiscriminate use of the Lymphocyte Transformation Test (TTL) as the sole diagnostic tool for allergic drug reactions, regardless of the type of reaction and the drug involved, has caused many patients to mistakenly carry a drug allergy label.

PARAULES CLAU

Al·lèrgia fàrmacs, TTL, Test de transformació limfoblàstica, proves *in vitro*.

DESCRIPCIÓ DEL MITE

El test de transformació limfocitària (TTL) és una eina excel·lent, segura i fiable per diagnosticar qualsevol al·lèrgia medicamentosa.

INTRODUCCIÓ DEL MITE

Les reaccions d'hipersensibilitat a fàrmacs constitueixen un problema d'importància mundial, amb una prevalença estimada de fins al 10% de la població¹. Tanmateix, moltes persones etiquetades com al·lèrgiques a fàrmacs no ho són veritablement i s'ha estimat que només entre un 10% i un 30% de les reaccions sospitoses es confirmen com al·lèrgia².

Segons el moment en el que es produeixen, es classifiquen en dos grups: reaccions immediates i reaccions no immediates. Les reaccions immediates es desenvolupen en la primera hora des de la presa del fàrmac i les no immediates es presenten després d'aquesta primera hora³.

En funció del mecanisme implicat, podem diferenciar reaccions d'hipersensibilitat de tipus I (mitjançades per immunoglobulines IgE específiques, incloent les reaccions d'urticària i anafilaxi), tipus II (citolítics o citotòxics, en les

que intervenen immunoglobulines IgG o IgM específiques), tipus III (participen immunocomplexos, on el complement fixa immunoglobulines IgG o IgM específiques) i tipus IV (reaccions retardades dirigides per limfòcits T específics)⁴.

El diagnòstic i el maneig adequat dels pacients que refereixen al·lèrgia a fàrmacs és essencial per aconseguir una bona atenció mèdica. A més d'incloure la història clínica, l'estudi d'una reacció sospitosa d'al·lèrgia a fàrmacs necessita d'un ús adequat de les proves diagnòstiques¹.

Les proves diagnòstiques per excel·lència són les proves d'administració controlada, però tenen un risc inherent d'induir una reacció greu. Les proves *in vitro*, en canvi, comporten un baix risc per al pacient, però cal seleccionar la tècnica en funció del tipus de reacció (mecanisme immunològic de sos-pita), el fàrmac implicat (no estan disponibles per a qualsevol medicament), la disponibilitat tècnica per realitzar-les i l'expertesa per interpretar-les.

Proves *in vitro* en reaccions immediates

Es poden realitzar immunoassajos de detecció d'immunoglobulines IgE específiques i tests d'activació de basòfils.

La quantificació de la IgE específica a fàrmacs es basa en la detecció de conjugats fàrmac-anticòs de la fase sòlida utilitzant anticossos anti-IgE marcats amb colorimetria (ELISA) o fluorescència (FEIA)⁵. Disposem de la determinació comercial d'IgE específica per a alguns β -lactàmics amb una sensibilitat baixa i variable però amb una elevada especificitat⁶, i per a pocs fàrmacs més: clorhexidina, insulina, suxameton, toxoide tetànic, protamina, quimopapaïna. No hi ha disponibilitat comercial fiable i validada per a la determinació d'IgE específica a altres medicaments.

Els tests d'activació de basòfils es basen en la determinació de l'activació del basòfil mitjançant l'ús de marcadors específics, com CD63 i CD203c, i la detecció amb citometria de flux⁷. Tot i que existeixen tests d'activació de basòfils comercials, no són proves estandarditzades i la majoria es realitzen segons els protocols propis de cada centre⁸.

Reaccions no immediates

El TTL és la prova *in vitro* que més s'utilitza per a l'estudi de les reaccions d'hipersensibilitat no immediates. Es basa en la propietat dels limfòcits T específics de ser activats davant l'estimulació amb antígens concrets als que el pacient està sensibilitzat⁹. Té una sensibilitat i especificitat altament variables depenent del fàrmac implicat⁵ i de la patologia investigada¹.

Malauradament, durant anys s'ha usat indiscriminadament com a única eina diagnòstica en l'estudi de l'al·lèrgia a fàrmacs. En base a això, davant d'una sospita de reacció al·lèrgica es realitzava un o més TTL, fins i tot a fàrmacs amb els

que el pacient no havia tingut cap reacció, i, en cas que el resultat fos positiu, s'etiquetava el pacient com al·lèrgic independentment de quina hagués estat la reacció o el fàrmac implicat, atribuint-li una excel·lent fiabilitat. Aquest fet implica que encara actualment molts pacients porten una "falsa etiqueta" d'al·lèrgia a fàrmacs.

EVIDÈNCIA CIENTÍFICA

A favor

El TTL té una bona sensibilitat i especificitat en el cas de certes reaccions no immediates, com ara l'exantema maculopapular (MPE), l'erupció fixa pigmentada (FDE, de l'anglès *Fixed Drug Eruption*), la pustulosi exantemàtica aguda generalitzada (AGEP, de l'anglès *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) i la toxicodèrmia amb eosinofília i símptomes sistèmics (DRESS, de l'anglès *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). En canvi, ha demostrat poca utilitat en l'estudi d'altres reaccions no immediates com la síndrome d'Stevens Johnson (SSJ) i la necròlisi epidèrmica tòxica (NET)¹.

D'altra banda, la seva sensibilitat i especificitat també depèn del fàrmac estudiat. Per a l'estudi de reaccions no immediates per β -lactàmics, la sensibilitat i especificitat es situa al voltant de 58%-88.9% i 85%-100%, respectivament. Per a aquest tipus de reaccions la sensibilitat del TTL és superior a la de les proves cutànies⁵.

El TTL és una molt bona eina per al diagnòstic de DRESS induït per β -lactàmics, anticonvulsivants i sulfametoxazol, i pot tenir un paper si la reacció va ser induïda per antituberculosos¹⁰.

En contra

El TTL només està indicat en reaccions no immediates dirigides per limfòcits T específics i, com es descriu en l'apartat anterior, la seva fiabilitat depèn del tipus de reacció no immediata i del fàrmac implicat. És una tècnica complexa que requereix expertesa per realitzar-la i per interpretar-la, ja que del contrari, fàcilment es poden obtenir resultats falsament positius i/o negatius (amb els consegüents etiquetatges erronis com a al·lèrgia/no al·lèrgia a fàrmacs).

No es pot utilitzar doncs de manera indiscriminada per a l'estudi de qualsevol reacció al·lèrgica medicamentosa, ni tampoc, com es va fer durant anys, preventivament (és a dir, sense reacció prèvia) abans d'una intervenció quirúrgica, d'un procediment mèdic o d'una prescripció.

POSICIONAMENT

Els TTL realitzats en laboratoris sense cap valoració per part de l'al·lèrgòleg no són una tècnica validada per al diagnòstic

d'al·lèrgia a fàrmacs. El seu ús indiscriminat els anys 80-90 ha fet que molts pacients s'hagin "etiquetat" erròniament d'al·lèrgia a medicaments.

En l'actualitat, el TTL és una eina de diagnòstic complementària per a l'estudi de certes reaccions no immediates a fàrmacs. La seva fiabilitat depèn d'una bona indicació, realització i interpretació.

BIBLIOGRAFIA

1. Doña I, Torres MJ, Montañez MI, Fernández TD. In vitro diagnostic testing for antibiotic allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9:288–98.
2. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F, et al. Drug hypersensitivity reactions: Response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22:363–71.
3. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3 Suppl):67–73.
4. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med.* 2003;139:683–93.
5. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2016;71:1103-34.
6. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M, et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate β -lactam allergy. *Allergy.* 2007;62:47–52.
7. Ariza A, Montañez M, Fernandez T, Perkins J, Mayorga C. Cellular tests for the evaluation of drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des.* 2016;22:6773–83.
8. Steiner M, Harrer A, Himly M. Basophil reactivity as biomarker in immediate drug hypersensitivity reactions-potential and limitations. *Front Pharmacol.* 2016;7:171.
9. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-López N, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment and Prevention of DRESS syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30:1–74.
10. Cabañas R, Calderon O, Ramírez E, Fiandor A, Caballero T, Heredia R, et al. Sensitivity and specificity of the lymphocyte transformation test in drug Reaction with eosinophilia and systemic symptoms causality assessment. *Clin Exp Allergy.* 2018;48:325–33.
11. Bellón T, Rodríguez-Martín S, Cabañas R, Ramírez E, Lerma V, González-Herrada C, et al. Assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Concordance between lymphocyte transformation test and ALDEN. *Allergy.* 2020;75:956-9.

Com citar l'article: Rueda M, Dordal T, Andrés B, Cardona V, Elduque C, Garnica D, Gil-Serrano J, Estes O, Hernández N, Martí J, Ribó P, Leonart R. Desmuntant mites: un test de transformació limfocitària (TTL) positiu diagnosticava una al·lèrgia a fàrmacs. *But At Prim Cat* 2021;39:7.